

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C219/22

C07C213/06 C07D307/28



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02158181.9

[43] 公开日 2004 年 7 月 7 日

[11] 公开号 CN 1510024A

[22] 申请日 2002.12.24 [21] 申请号 02158181.9

[71] 申请人 北京德众万全药物技术开发有限公司
地址 100089 北京市海淀区四季青金庄三号
万全大厦

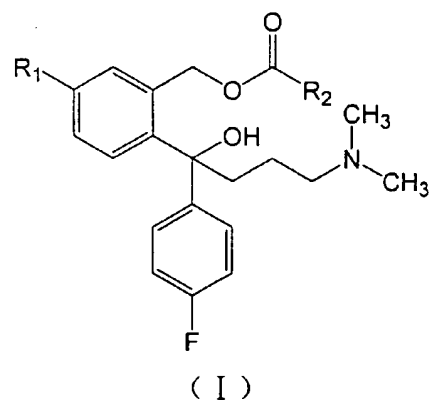
[72] 发明人 李 岚 利 虔

权利要求书 2 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 可用于制备西酞普兰(S) - 对映异构体的新的化合物及其制备方法

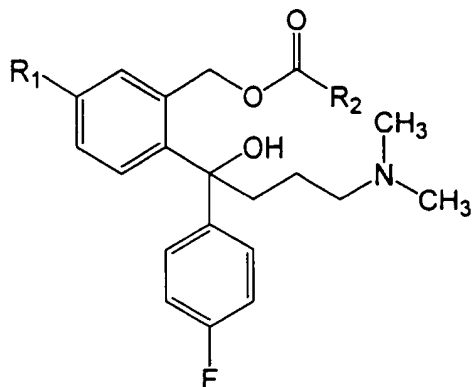
[57] 摘要

本发明公开了一种通式(I)的化合物、其制备方法及其用途, 其中各基团说明如权利要求书所示。所述化合物可用于制备西酞普兰的(S) - 对映异构体。



ISSN 1008-4274

1. 通式 (I) 的化合物:



通式 (I)

其中, R_1 是 CN, 卤素, C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷基氨基羰基; R_2 是含有胺基的基团, 含 N 芳香环或含 N 杂环。

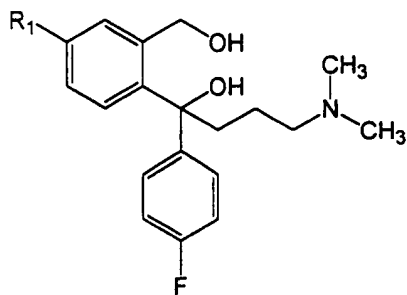
2. 按照权利要求 1 所述的化合物, 其中 C_{1-6} 烷基是乙基、丙基、丁基、2-丙基或叔丁基。

3. 按照权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_2 是含有胺基的基团。

4. 按照权利要求 3 所述的化合物, 其中胺基是伯胺、仲胺或叔胺。

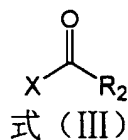
5. 一种制备式 (I) 的化合物的方法, 该方法包括以下步骤:

使式 (II) 的化合物与式 (III) 的化合物反应,



式 (II)

其中, R_1 的定义同权利要求 1,



其中, R_2 的定义同权利要求 1, X 为离去基团, 由此得到式 (I) 的化合物。

6. 一种以通式 (I) 的化合物制备西酞普兰的 (S)-对映异构体的方法, 该方法包括以下步骤:

- (1) 使式 (I) 的化合物与有机酸在溶剂中成盐,
- (2) 将上述所得盐在合适的溶剂中重结晶,
- (3) 将重结晶后的盐水解, 得到式 (I) 的化合物的单一异构体,
- (4) 将 (3) 得到的产物水解,
- (5) 将 (4) 得到的水解产物进行闭环反应, 由此得到西酞普兰的 (S)-对映异构体。

7. 按照权利要求 6 的方法, 有机酸是选自具有光学活性的有机酸, 如酒石酸, 二苯甲酰基酒石酸, 二对甲苯甲酰基酒石酸, 樟脑磺酸, 优选二对甲苯甲酰基酒石酸。

8. 按照权利要求 6 的方法, 成盐及重结晶溶剂选自醇类、酯类、酮类、醚类溶剂或它们的混合溶剂, 优选醇类, 其中, 优选异丙醇。

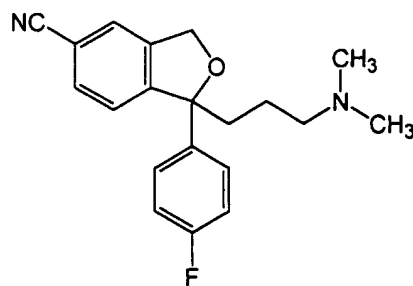
可用于制备西酞普兰（S）-对映异构体的
新的化合物及其制备方法

发明领域

本发明涉及一种新的化合物及其制备方法，该化合物可用于制备已知抗抑郁药西酞普兰的（S）-对映异构体。

发明背景

西酞普兰是在市场上已销售多年的已知的抗抑郁药，其具有以下结构：

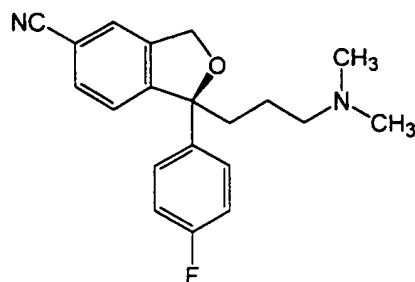


它是选择性、中心活性 5-羟色胺（5-HT）再摄取抑制剂，因此具有抗抑郁活性。该化合物的抗抑郁活性已经在几种出版物上报道，例如：Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 6: 277~295(1982), Acta Psychiatr. Scand., 75: 478~486(1987)。在 EP-A-474580 中还进一步公开了该化合物在治疗痴呆和脑血管疾病中所显示的效果。市售的西酞普兰为消旋体。

现在已经知道，西酞普兰的（S）-对映异构体具有比西酞普兰更明显的疗效：（S）-对映异构体的每日用量为该类药物中最小的，为10-20mg/day。临床试验显示，与其消旋体相比，（S）-对映异构体的药效更为明显，患者耐受性更好。在一些专利中，已有关于其活性的报道，如：美国专利US4943590等。2002年3月开始，西酞普兰的（S）-对映异构体以“Escitalopram”的通用名在瑞士等欧美国

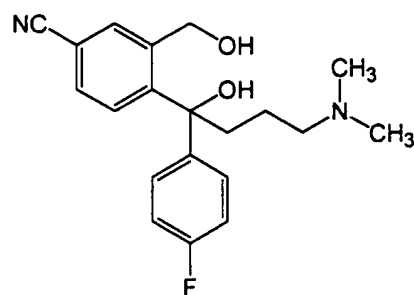
家相继上市。

西酞普兰的 (S) -对映异构体具有以下结构:



在美国专利 US4943590 中, 描述了制备西酞普兰的 (S) -对映异构体的方法:

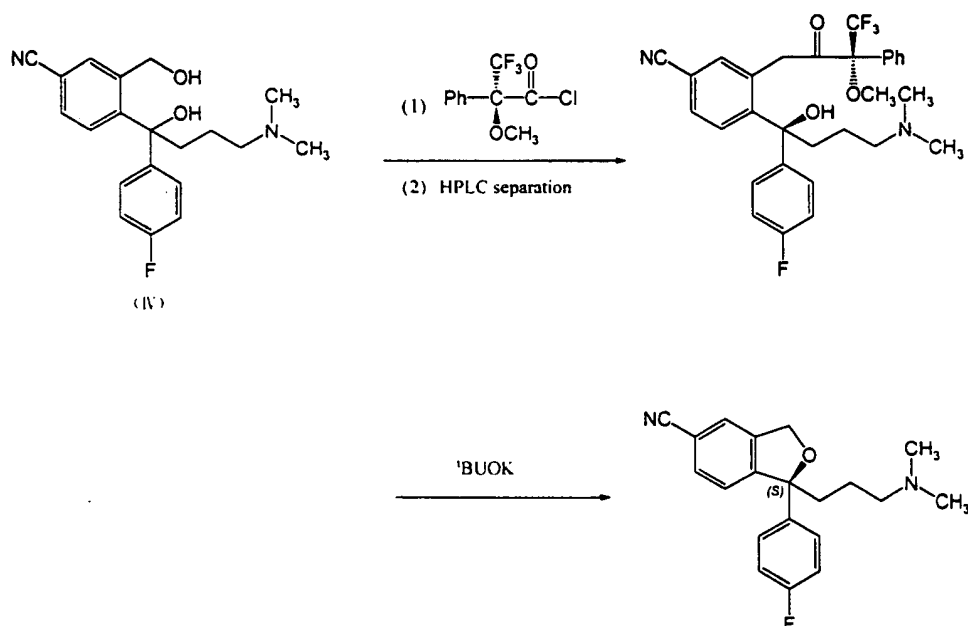
方法一: 将式 (IV) 的化合物



(IV)

与 (S) - (+) - α - 甲氧基 - α - 三氟甲基苯基乙酰氯进行反应, HPLC 分离后, 得到单一构型的异构体, 然后在叔丁醇钾作用下, 得到西酞普兰的 (S) -对映异构体。其中式 (IV) 的化合物为制备西酞普兰的重要中间体。

反应式如下:



在上述的方法中，所用的酰化试剂 *S*)-(+) - α -甲氧基- α -三氟甲基苯基乙酰氯价格昂贵，不易得到，且需用 HPLC 方法分离产物，成本高，效率低。

方法二：对式 (IV) 的化合物进行光学拆分，分离得到其 (*S*)-对映异构体，然后进行闭环反应，得到西酞普兰的 (*S*)-对映异构体。在方法二中，使用的拆分试剂为 *L*-二苯甲酰酒石酸或樟脑磺酸。但按照其描述的方法进行拆分的过程中发现，由于化合物 (IV) 中只有一个可以与拆分剂成盐的叔胺基，极性较弱，且其自身为油状物，因此难以与拆分剂成盐从溶剂中析出，从而难以分离出其 (*S*)-对映异构体。

基于上述原因，我们考虑在化合物 (IV) 中引入具有易与酸成盐的基团，使得到的衍生物更加易与拆分剂成盐，从而更易分离出其 (*S*)-对映异构体。同时由于化合物 (IV) 中两个羟基反应性能的不同，更易选择性地伯醇上进行衍生。上述化合物 (IV) 中引入的基团，应该具有增加得到的衍生物的极性，从而增加与拆分剂成盐析出能力的效果，以便有效地分离出其 (*S*)-对映异构体。

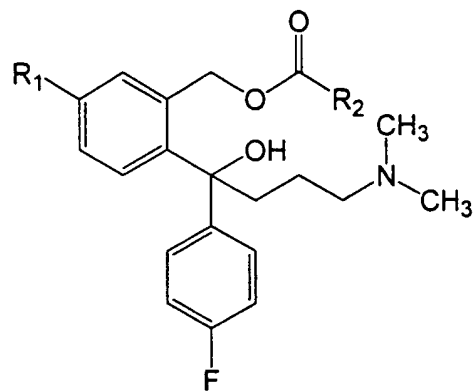
以上想法促成了本发明。

发明目的

本发明的目的是提供一个新的化合物及其制备方法，该化合物可以用于有效地制备西酞普兰（S）-对映异构体。

发明内容

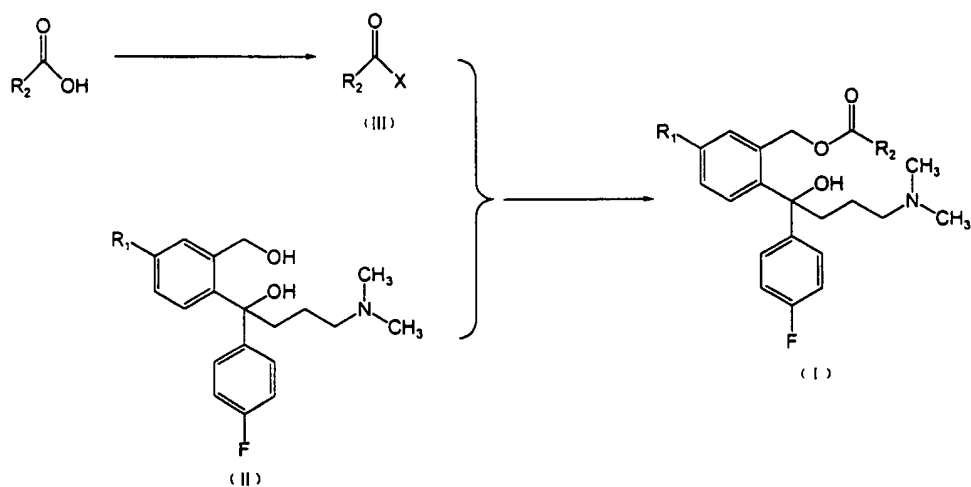
本发明涉及具有通式（I）的化合物：



通式（I）

其中， R_1 是 CN，卤素， C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷基氨基羰基； R_2 是含有胺基的基团，含 N 芳香环或含 N 杂环。该化合物可以用于有效地制备西酞普兰（S）-对映异构体

本发明另一方面涉及式（I）化合物的制备方法，制备流程如下：



其中 R_1 、 R_2 的定义同前述，X 为离去基团。

本发明的制备方法分为二个阶段：阶段一，将 R_2 取代的羧酸制

备成具有离去基团的式(III)化合物；阶段二，将式(II)化合物与式(III)化合物进行对接，得到式(I)化合物。如 R_1 为CN之外的基团，可在适当阶段将之转化为CN。

本发明还涉及以依照上述方法制备的通式(I)的化合物制备西酞普兰的(S)-对映异构体的方法，该方法包括以下步骤：

- (1) 使式(I)的化合物与有机酸在溶剂中成盐，
- (2) 将上述所得盐在合适的溶剂中重结晶，
- (3) 将重结晶后的盐水解，得到式(I)的化合物的单一异构体，
- (4) 将(3)得到的产物水解，
- (5) 将(4)得到的水解产物进行闭环反应，由此得到西酞普兰的(S)-对映异构体。

在上述制备西酞普兰的(S)-对映异构体的方法中，有机酸是具有光学活性的、常用于做为光学拆分剂的化合物，如酒石酸，二苯甲酰基酒石酸，二对甲苯甲酰基酒石酸，樟脑磺酸。其中，优选二对甲苯甲酰基酒石酸。拆分用溶剂选自醇类、酯类、酮类、醚类溶剂或它们的混合溶剂，优选醇类，其中，优选异丙醇。经拆分得到式(I)的化合物的单一异构体后，将其水解，然后依照美国专利 US4650884 中描述的方法进行闭环反应，得到西酞普兰的(S)-对映异构体，产物经 HPLC 检测，可以达到极高的光学纯度。

下述实施例旨在详述本发明，但不限制本发明。

实施例

实施例 1：制备 4-[4-二甲基氨基-1-(4'-氟苯基)-1-羟基丁基]-3-羟基甲基-苯甲氧的衍生物

氮气流下，500 毫升三口瓶中，加入 100 克 2-氯烟酸，280 毫升二氯亚砷，回流反应 2 小时。反应毕，减压旋干，冷却放置后，得到黄色结晶的 2-氯烟酰氯，直接用于下一步反应。

氮气流下，2 立升三口瓶中，加入依照美国专利 US4650884 中

描述的方法制备的 4-[4-二甲基氨基-1-(4'-氟苯基)-1-羟基丁基]-3-羟基甲基-苯甲氧 135 克, 二氯甲烷 1000 毫升, 低温下, 滴加 2-氯烟酰氯的二氯甲烷溶液 (100 克 2-氯烟酰氯溶于 500 毫升二氯甲烷中)。滴毕, 滴加 45 毫升三乙胺, 室温搅拌 16 小时。减压蒸干溶剂, 向残余物中加入 2 立升异丙醚, 室温搅拌 2 小时, 析出白色固体。过滤, 洗涤, 50~60℃减压干燥, 得白色固体粉末 152 克, 收率: 80%。mp122~124℃。

核磁共振氢谱数据如下: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.62 (2H, m, methylene H), 2.25 (6H, s, methyl H), 2.53~2.59 (4H, m, methylene H), 5.34 (1H, d, methylene H), 5.67 (1H, d, methylene H), 6.92~7.03 (2H, m, aromatic H), 7.27~7.35 (3H, m, aromatic H), 7.61~7.68 (3H, m, aromatic H), 8.00 (1H, dd, aromatic H), 8.51 (1H, dd, aromatic H)。

实施例 2: 制备 S-4-[4-二甲基氨基-1-(4'-氟苯基)-1-羟基丁基]-3-羟基甲基-苯甲氧

2 立升三口瓶中, 加入 150 克实施例 2 所得产物, 900 毫升异丙醇, 搅拌升温至回流, 加入 130 克 L-二对甲苯基甲酰基酒石酸, 保温回流 30 分钟, 溶液变澄清透明, 缓慢降至室温, 放置过夜。次日, 析出大量白色固体, 过滤, 洗涤, 30℃减压干燥, 得白色固体粉末 135 克。异丙醇中重结晶, 得白色固体粉末 110 克。

将上述所得固体产物溶于水, 用饱和碳酸钠水溶液调 pH8~9, 乙酸乙酯提取, 水洗涤 2 次, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸干溶剂, 向残余物中加入 500 立升异丙醚, 室温搅拌 2 小时, 析出白色固体。过滤, 洗涤, 50~60℃减压干燥, 得白色固体粉末 52 克。

将上述所得产物溶于 250 毫升乙醇与 250 毫升 10%氢氧化钠水溶液中, 室温搅拌 8 小时。冰醋酸调 pH~7, 二氯甲烷提取 3 次, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液加入活性炭室温脱

色 2 小时, 过滤, 减压蒸干溶剂, 得浅黄色油状物 S-4-[4-二甲基氨基-1-(4'-氟苯基)-1-羟基丁基]-3-羟基甲基-苯甲酰 31 克。

实施例 3: 制备西酞普兰 (S)-对映异构体

1 立升三口瓶中, 加入依照实施例 2 制备的 S-4-[4-二甲基氨基-1-(4'-氟苯基)-1-羟基丁基]-3-羟基甲基-苯甲酰 30 克, 600 毫升二氯甲烷, 40 毫升三乙胺, 搅拌降温。0℃, 滴加甲磺酰氯 (20 毫升) 的二氯甲烷 (80 毫升) 溶液。滴毕, 保持 0℃搅拌 3 小时。反应液用 0.1N 氢氧化钠水溶液洗涤, 水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸干溶剂。将残余物溶于 150 毫升丙酮中, 加入草酸 (9 克) 的丙酮溶液 (30 毫升), 回流 1 小时后, 缓慢降至室温, 放置过夜。析出白色固体, 过滤, 干燥, 得白色固体粉末 20 克。200 毫升丙酮中重结晶, 得白色固体 17 克。

mp147~149℃

$[\alpha]_D^{20} = +12.5^\circ (c=1, \text{MeOH})$

光学纯度: 99.6% (HPLC 法, 条件参见文献“J. Chromatography B, 685, (1996), 299~305.”)

核磁共振氢谱数据如下: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.72-1.84 (2H, m, $-\text{CH}_2$), 2.28-2.36 (2H, m, $-\text{CH}_2$), 2.66-2.72 (6H, m, $-\text{CH}_3$), 3.01-3.08 (2H, m, $-\text{CH}_2$), 5.10-5.24 (2H, dd, $-\text{CH}_2$), 6.98-7.04 (2H, m, $-\text{Ar-H}$), 7.45-7.62 (5H, m, $-\text{Ar-H}$)。